



**University of
Zurich^{UZH}**

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Lymphome

Kresbach, H ; Guenova, Emmanuella

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-143393>

Journal Article

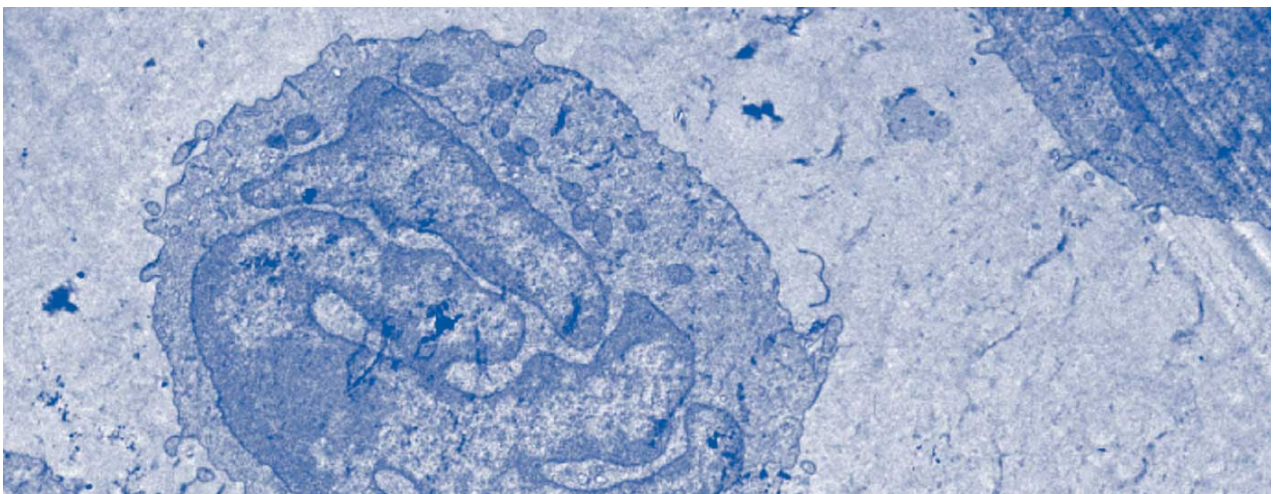
Published Version

Originally published at:

Kresbach, H; Guenova, Emmanuella (2017). Lymphome. Dermatologie Praxis:1-11.

Lymphome

Das Sézary-Syndrom ist ein seltene, häufig schwer diagnostizierbare, aggressive Erkrankung aus der Gruppe der primär kutanen T-Zell-Lymphome. Die derzeit einzige Behandlungsoption mit kurativem Potenzial stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Ansonsten bleibt trotz aller wissenschaftlicher Fortschritte die Therapie des Sézary-Syndroms eine palliative. Mit den aktuellen therapeutischen Fortschritten kann jedoch eine Verbesserung der Heilungschancen und der Lebensqualität erzielt werden.

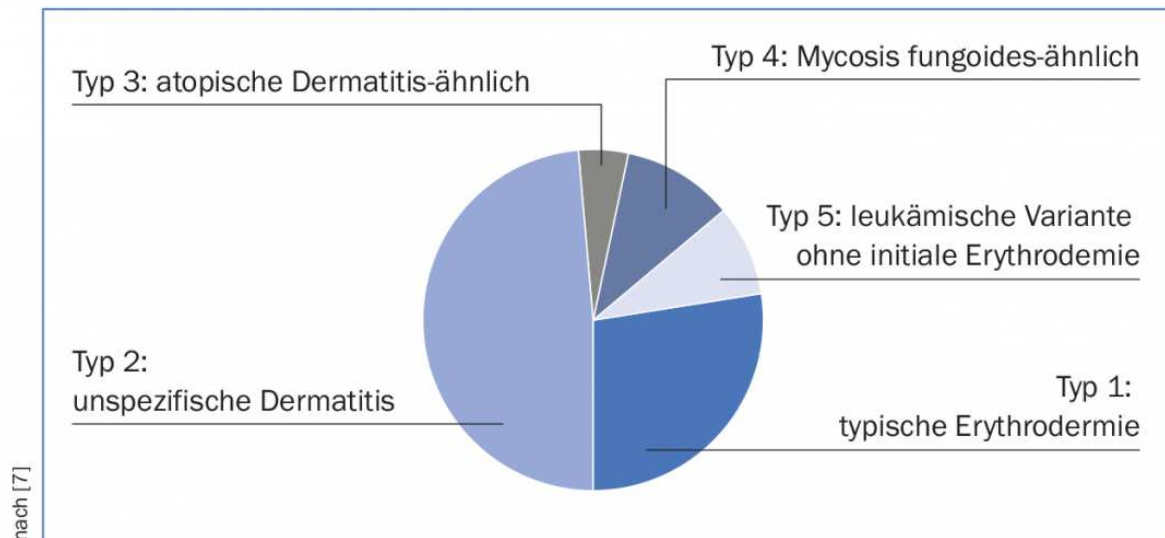


Das Sézary-Syndrom ist eine seltene, häufig schwer diagnostizierbare, aggressive Erkrankung aus der Gruppe der primär kutanen T-Zell-Lymphome (CTCL) [1,2]. Die Erkrankung gehört zu den extranodalen Non-Hodgkin-Lymphomen und ist gekennzeichnet durch einen erythrodermatischen Verlauf, neoplastische T-Zellen im Blut sowie eine generalisierte Lymphadenopathie [3]. Das Sézary-Syndrom tritt mit einer Inzidenz von 0,1/100'000 vor allem zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf. Männer und Afroamerikaner sind häufiger betroffen als Frauen und Kaukasier [4,5].

Die Definition des Sézary-Syndroms durch die internationale Gesellschaft für kutane Lymphome gemeinsam mit der Weltgesundheitsorganisation beinhaltet die Erythrodermie als zwingendes Symptom begleitet von mindestens zwei der folgenden Erscheinungsformen: >1000 Sézary-Zellen/ μ L im peripheren Blut, immunphänotypische T-Zell-Abnormitäten (CD4/CD8-Ratio >10 oder Verlust von T-Zell-Oberflächenmerkmalen wie CD7 oder CD26), Vorhandensein einer monoklonalen T-Zell-Rezeptor-Population (TZR) im Blut oder von chromosomal veränderten T-Zell-Klonen [6]. Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie von Mangold et al. zeigte allerdings, dass sich nur 25,5% der Patienten mit der typischen Erythrodermie, welche >80% der Körperoberfläche betrifft, als Erstmanifestation präsentieren. In 86,3% der Patienten entwickelt sich eine Erythrodermie jedoch im Laufe der Zeit und ist spätestens zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden. Die initial oft unspezifische klinische Präsentation ist daher für eine diagnostische Verzögerung von

einem Monat bis zu 32 Jahren (Mittelwert 4,2 Jahre) verantwortlich (**Abb. 1**) [7].

Abb. 1: Klinisches Bild der ersten kutanen Manifestation in den Anfangsstadien des Sézary Syndroms



n=260; Typ 1 – typische Erythrodermie (n=67/25,77%); Typ 2 – unspezifische Dermatitis (n=129 /49,62%); Typ 3 – atopische Dermatitis-ähnlich (n=13/5%); Typ 4 – Mycosis fungoides-ähnlich (n=28 / 10,77%); Typ 5 – leukämische Variante ohne initiale Erythrodermie (n=23/8,85%).

Zu den weiteren Symptomen des Sézary-Syndroms zählen Alopezie, Onychodystrophie, palmoplantare Hyperkeratose sowie massiver Juckreiz, der einen grossen Leidensdruck auf betroffene Patienten ausübt (**Abb. 2**). Mit dem Verlust der kutanen Integrität kommt es zu einem erhöhten Infektionsrisiko durch die residente Hautflora wie z.B. *Staphylococcus aureus*. Tumoröse Hautinfiltrate, die mit Ödemen sowie Hypalbuminämie assoziiert werden, können zu einem Flüssigkeitsverlust führen.



Abb. 2: Erythrodermie beim Sézary-Syndrom. Klassische klinische Manifestation des Sézary- Syndroms mit Erythrodermie (Homme rouge) und palmoplantaren Hyperkeratosen.

Diagnose

So wie bei vielen erythrodermatischen Hauterkrankungen macht auch beim Sézary-Syndrom unter Anderem das Fehlen von eindeutigen diagnostischen Markern die Differenzialdiagnose zu einer Herausforderung [3,8]. Die unerlässliche klinische Untersuchung umfasst neben einer genauesten Erhebung des Hautstatus eine Palpation aller Lymphknotenregionen. Zur Bemessung und Bewertung der Hautbeteiligung eignet sich besonders das sog. «Modified Skin Weighted Assessment Tool» (mSWAT) [8,9]. Multiple Biopsien repräsentativer Hautveränderungen werden mittels histopathologischer sowie immunhistochemischer Methoden untersucht [3]. Histologisch lassen sich hier monomorphe Infiltrate atypischer T-Zellen, eine charakteristische Epidermotropie sowie Pautrier's Mikroabszesse – intraepidermale Anhäufungen maligner Zellen – erkennen [8]. In etwa 40% der Fälle ist aber der histologische Befund nicht eindeutig für die Diagnose [10]. Peripheres Blut wird mittels Durchflusszytometrie sowie molekularer bzw. zytogenetischer Verfahren auf das Vorhandensein einer abnormen CD4+ T-Zell Population sowie morphologisch auffälliger, neoplastischer T-Zellen (Blutausstrich) untersucht. Diese typischen Sézary- (oder auch bekannt als Lutzner-) Zellen sind durch eine ultrastrukturelle Morphologie mit ihrem zerebriform eingebuchteten Zellkern gekennzeichnet (**Abb. 3**).

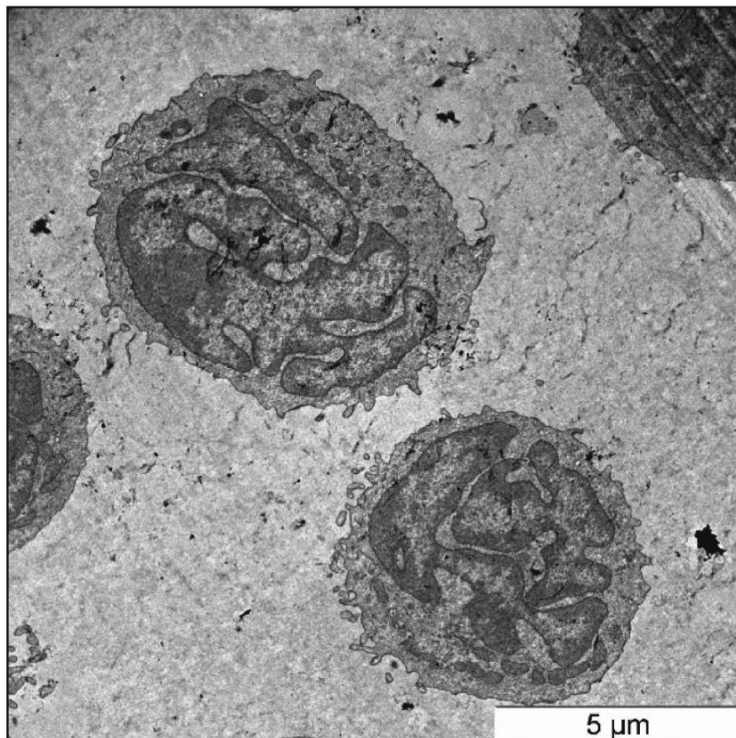
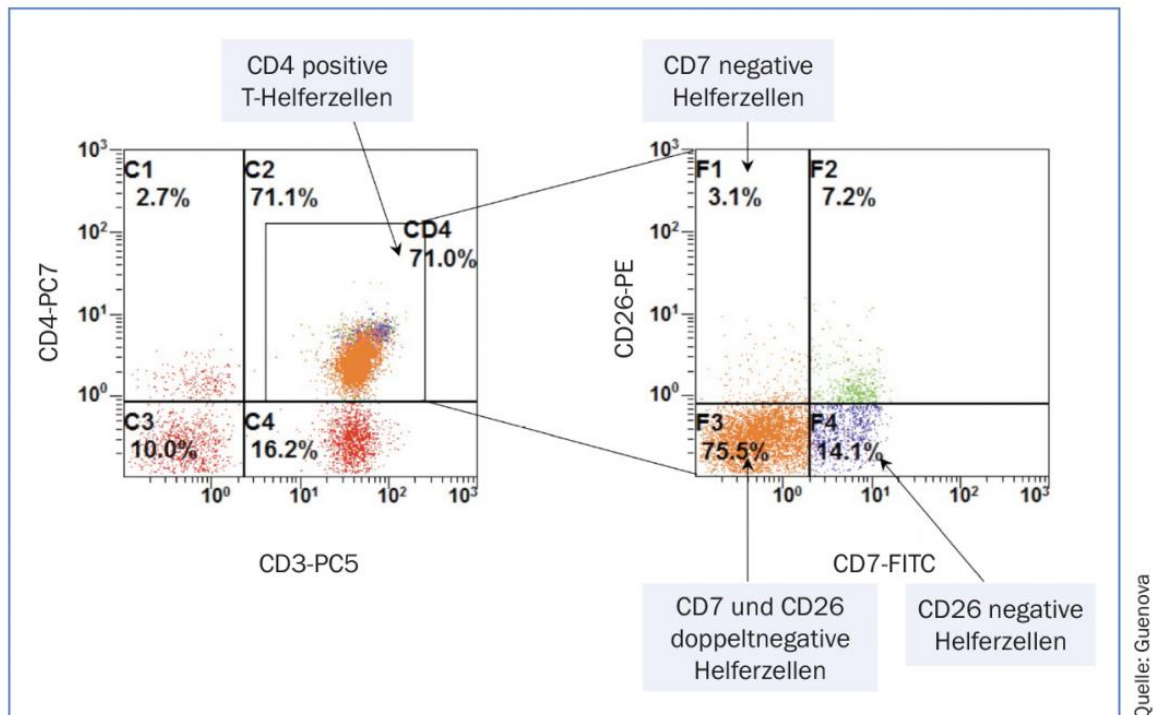


Abb. 3: Sézary-Zelle im Elektronenmikroskop. Grosser Zellkern mit charakteristischen zerebriformen Einbuchtungen, Glykogengranula im Zytoplasma.

Sie exprimieren nicht nur die Chemokinrezeptoren CCR7 und CCR4, sondern weisen auch eine erhöhte Expression von L-Selektin sowie einen charakteristischen Mangel der Oberflächenantigene CD7 und CD26 auf (**Abb. 4**) [3,11]. Der Nachweis einer T-Zell-Rezeptor-Klonalität hat einen hohen diagnostischen Stellenwert [12]. Als Standard ist dessen molekularbiologischer Nachweis mittels Polymerasekettenreaktion etabliert [13]. Durchflusszytometrische Analysen des T-Zell Rezeptor V β -Antigens finden in spezialisierten universitären Zentren routinemässig Verwendung [12].

Abb. 4: Durchflusszytometrische Analyse der CD7 und CD26 Expression von CD4+ T-Helferzellen



Verwendung von Anti-CD3-, Anti-CD4- und Anti-CD7/Anti-CD26-Antikörpern. Es zeigen sich bei diesem Patienten überwiegend CD4-positive T-Helferzellen, welche einen Verlust der Oberflächenmarker CD7 bzw. CD26 aufweisen.

Neueste Analysen wiesen bei Patienten mit Sézary-Syndrom eine erhöhte Expression des Oberflächen-Antigens CD164 in der totalen CD4+ T-Zell-Zahl nach. Dieser Marker könnte daher in der Zukunft als vielversprechender diagnostischer Parameter und potenzieller therapeutischer Angriffspunkt fungieren [14,15].

Staging und Prognose

Zum Tumorstaging der CTCL wird die international anerkannte TNM-Klassifikation verwendet (**Tab. 1**). Diese beinhaltet neben Hautbeteiligung – Primärtumor (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M) – auch den Nachweis von Sézary-Zellen im peripheren Blut (B) und wird somit als TNMB-Klassifikation bezeichnet (**Tab. 1**).

Tab. 1: TNMB-Klassifikation der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms

TNMB Stadium	Beschreibung
Haut (T)	
T1	Makulae, Papeln und/oder Plaques ($\leq 10\%$ der Hautoberfläche)
T1a	nur Makulae
T1b	Plaques \pm Makulae
T2	Makulae, Papeln oder Plaques ($\geq 10\%$ der Hautoberfläche)
T2a	nur Makulae
T2b	Plaques \pm Makulae
T3	≥ 1 Tumore (≥ 1 cm im Durchmesser)
T4	Generalisierte Erythrodermie ($\geq 80\%$ Körperoberfläche)
Lymphknoten (N)	
N0	Keine palpablen peripheren Lymphknoten
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN ₀₋₂)
N1a	Klon negativ
N1b	Klon positiv
N2	Palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell Lymphoms (NCILN ₃)
N2a	Klon negativ
N2b	Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell Lymphoms (NCILN ₄), Klon positiv oder negativ
Viszerale/Metastasen (M)	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Viszerale Beteiligung (histologisch gesichert mit Organ-spezififizierung)
Peripheres Blut (B)	
B0	Keine signifikante Blutbeteiligung ($< 5\%$ atypischer Lymphozyten/Sézary Zellen)
B0a	Klon negativ
B0b	Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut ($\leq 5\%$)
B1a	Klon negativ
B1b	Klon positiv
B2	Hohe Tumorlast ($\geq 1.000/\mu\text{l}$ Sézary-Zellen mit klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung)

Basierend auf der Einteilung der Internationalen Gesellschaft für kutane Lymphome (ISCL) und der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -therapie (EORTC) bzw. auf der Kurzleitlinie – Kutane Lymphome Update 2016 – JDDG (Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft) [18,19] NCI = National Cancer Institute.

Anhand dieser Klassifikation erfolgt die Einteilung der Stadien (**Tab. 2**). Das Sézary-Syndrom mit seiner zwingenden Blutbeteiligung entspricht daher immer dem Stadium IV [16]. Die Erkrankung weist dementsprechend eine schlechte Prognose mit einer mittleren Überlebensrate von <3 Jahren auf. Neben der peripheren Blutbeteiligung konnten weitere negative prognostische Faktoren identifiziert werden: atypische Phänotypen sowie den charakteristischen Verlust der Oberflächenmerkmale CD7 und CD26 [17].

Tab. 2: Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms

Stadium	T	N	M	B
IA	1	0	0	0 oder 1
IB	2	0	0	0 oder 1
IIA	1 oder 2	1 oder 2	0	0 oder 1
IIB	3	0-2	0	0 oder 1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0 oder 2
IVB	1-4	0-3	1	0 oder 2

Basierend auf der Einteilung der Internationalen Gesellschaft für kutane Lymphome (ISCL) und der Europäischen Organisation für Krebsforschung und -therapie (EORTC) [18].

Bildgebende Untersuchungen wie Ganzkörper-CT und Lymphknotenultraschall als Teil des initialen Tumorstaging werden für alle Patienten ab dem Stadium T2 empfohlen [8,20]. Eine PET-CT sowie eine Lymphknotenbiopsie sollte bei Patienten mit Verdacht auf Lymphadenopathie und/oder systemischer Ausbreitung erfolgen [8,16]. Bei Patienten mit hämatologischen Auffälligkeiten sollte eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt werden. Eine erweiterte Diagnostik sowie Biopsien viszeraler Organe kann bei Verdacht auf eine extrakutane Beteiligung in Erwägung gezogen werden [8]. Sézary-Syndrom-Patienten sollten optimalerweise von einem multidisziplinären Team, bestehend aus Dermatologen, Onkologen, Dermatopathologen sowie Radiologen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch betreut werden [16].

Ätiologie

Auch wenn die Ursache dieser komplexen Erkrankung bis zum heutigen Tage noch nicht zur Gänze

verstanden wird, kann man davon ausgehen, dass sich die Pathophysiologie des Sézary-Syndroms einerseits durch eine Immundysfunktion und andererseits durch epigenetische Veränderungen erklären lässt [21]. Bis vor Kurzem ging man davon aus, dass sich der Sézary-Syndrom-Karyotyp durch Deletionen der Chromosomen 10q und 17p betreffend sowie durch Insertionen der Chromosomen 8q, 10p und 17q charakterisiere [8]. Eine aktuelle Studie von Iżykowska et al. zeigt, dass sich die malignen Veränderungen jedoch auf verschiedensten genetischen Ebenen abspielen [21,22]. Wie bei den meisten leukämischen CTCLs besteht auch beim Sézary-Syndrom eine vorwiegend Th2-lastige Immunantwort [23]. Die in hohen Mengen ausgeschütteten Th2-typischen Zytokine Interleukin 4 (IL-4), IL-5, IL-13, IL-21 und IL-31 supprimieren die Th1-medierte Immunantwort und dienen auch als pharmakologisches Zielobjekt [3,21].

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist das Sézary-Syndrom besonders schwer von der Mycosis fungoides (MF), dem häufigsten aller CTCL, abzugrenzen. Klinisch und diagnostisch weisen beide Erkrankungen viele Ähnlichkeiten auf. Campbell et al. konnten jedoch zeigen, dass das Sézary-Syndrom und die MF von unterschiedlichen funktionalen T-Zell-Untergruppen hervorgehen und sie damit als separate Lymphome zu betrachten sind [3,24]. Während die Blutbeteiligung bei der MF nicht oder minimal vorhanden ist, stellt diese beim Sézary-Syndrom einen wesentlichen Bestandteil dar [7]. Zu den weiteren, nicht-neoplastischen Differenzialdiagnosen des Sézary-Syndroms zählen die Erythrodermia psoriatica, die atopische Dermatitis oder andere Formen der Dermatitis, die Pityriasis rubra pilaris, Arzneimittelreaktionen sowie die idiopathische Erythrodermie.

Therapie

Die Therapie des Sézary-Syndroms, mit der meist nach wie vor keine komplette Heilung erzielt werden kann, richtet sich vorrangig nach der Ausdehnung der Erkrankung, dem Einfluss auf die Lebensqualität, den prognostischen Faktoren sowie dem Patientenalter bzw. Komorbiditäten [16]. Nach dem neuesten Sézary-Syndrom-Therapie-Update des JDDG zählt die nebenwirkungsarme extrakorporale Photopherese (ECP) zu den Behandlungsmassnahmen der ersten Wahl. Die ECP kann als Monotherapie oder auch in Kombination mit topischen Kortikosteroiden, Phototherapie mittels Psoralenen mit UV-A (PUVA), bzw. systemisch mit Interferon alpha ($\text{INF-}\alpha$) oder Bexaroten angewendet werden [19].

Als «Second-line»-Therapie werden niedrige Dosen des Folsäure-Antagonisten Methotrexat, systemisch verabreichte Retinoide (Bexaroten; beide auch kombiniert mit PUVA und ECP), das zytostatisch wirksame Chlorambucil in Kombination mit einem niedrig dosierten Glukokortikoid sowie die Ganzhaut-Elektronenbestrahlung empfohlen [19,20]. In fortgeschrittenen Stadien des Sézary-Syndroms zählen die Monochemotherapie mittels Gemcitabin oder pegyliertem, liposomalem Doxorubicin zu den Therapien der zweiten Wahl.

In den letzten Jahren hat sich der therapeutische Erfolg dank der gezielten Krebstherapie («targeted therapy») zunehmend verbessert. Ein wichtiger Off-label-Vertreter der gezielten Immuntherapie des Sézary-Syndroms ist der humanisierte, monoklonale anti-CD52-Antikörper

Alemtuzumab, der derzeit nur für die Multiple Sklerose zugelassen ist [3,20]. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin ist noch nicht für das Sézary-Syndrom zugelassen, kann aber gegebenenfalls als Off-label-Präparat bei CD30+-Varianten des Sézary-Syndroms angewendet werden. Der Folsäure-Antagonist Pralatrexat ist für das periphere T-Zell-Lymphom zugelassen. Der monoklonale CCR4-Antikörper Mogamulizumab, der aktuell eine Phase III Studie durchläuft, wird vermutlich in Zukunft eine weitere Behandlungsoption des Sézary-Syndroms darstellen [21]. Verschiedene Histon-Deazetylase-Inhibitoren (HDAC), die in die epigenetische Regulation der Transkription eingreifen, sind ausserhalb Europas zur Therapie des Sézary-Syndroms bereits zugelassen [20]. In Europa wird derzeit der HDAC-Inhibitor Resminostat in klinischen Studien gegen Placebo getestet.

Die derzeit einzige Behandlungsoption mit kurativem Potenzial stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Obwohl unter dieser Therapie Langzeitremissionen beobachtet werden können, ist die erhöhte Transplant-assoziierte Mortalität und Morbidität nicht zu unterschätzen [16,20]. Trotz aller wissenschaftlicher Fortschritte bleibt die Therapie des Sézary-Syndroms abgesehen von der Stammzelltransplantation bis zum heutigen Tage eine palliative.

Ungeachtet der aktuell schlechten Prognose dieser Erkrankung besteht die Hoffnung, dass durch die rezenten Erkenntnisse im Bezug auf das Sézary-Syndrom als eigenständiges Krankheitsbild und die damit einhergehenden diagnostischen und therapeutischen Fortschritte eine Verbesserung der Heilungschancen und der Lebensqualität der Betroffenen erzielt werden kann.

Take-Home-Messages

- Nur 25,5% der Sézary-Syndrom-Patienten weisen eine klassische Erythrodermie als Erstmanifestation auf.
- Die Blutbeteiligung stellt beim Sézary-Syndrom einen wesentlichen Bestandteil dar und grenzt dieses von anderen primären kutanen Lymphomen ab.
- Die unspezifischen Symptome der Erkrankung in den Anfangsstadien führen zu einer deutlichen Diagnoselatenz.
- Die extrakorporale Photopherese und neue zielgerichtete Therapien (z.B. mittels humanisierter, monoklonaler Antikörper) verbessern zunehmend den therapeutischen Erfolg beim Sézary Syndrom.
- Die allogene Stammzelltransplantation stellt derzeit die einzige Behandlungsoption mit kurativem Potenzial dar.

Literatur:

1. Swerdlow SH, Campo E, et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20): 2375–2390.

2. Scarisbrick JJ, Prince HM, et al.: Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3766-3773.
3. Saulite I, Hoetzenecker W, et al.: Sézary Syndrome and Atopic Dermatitis: Comparison of Immunological Aspects and Targets. *Biomed Res Int* 2016; article id: 9717530.
4. Bradford PT, SS D, et al.: Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113(21): 5064-5073.
5. Wilson LD, Hinds G, Yu JB: Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12(5): 291-296.
6. Vonderheid EC, Bernengo MG, et al.: Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(1): 95-106.
7. Mangold AR, Thompson AK et al.: Early clinical manifestations of Sézary syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017; pii: S0190-9622(17): 31784-X. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.036. [Epub ahead of print].
8. Foss FM, Girardi M: Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31(2): 297-315.
9. Stevens SR, Ke MS, et al.: Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol* 2002; 138(1): 42-48.
10. Trotter MJ, Whittaker SJ, Orchard GE, Smith NP: Cutaneous histopathology of Sézary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. *J Cutan Pathol* 1997; 24(5): 286-291.
11. Boonk SE, Zoutman WH, et al.: Evaluation of Immunophenotypic and Molecular Biomarkers for Sézary Syndrome Using Standard Operating Procedures: A Multicenter Study of 59 Patients. *J Invest Dermatol* 2016; 136(7): 1364-1372.
12. Gibson JF, Huang J et al.: Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Current practices in blood assessment and the utility of T-cell receptor (TCR)-Vbeta chain restriction. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(5): 870-877.
13. Lukowsky A, Muche JM et al.: Evaluation of T-cell clonality in archival skin biopsy samples of cutaneous T-cell lymphomas using the biomed-2 PCR protocol. *Diagn Mol Pathol* 2010; 19(2): 70-77.
14. Guenova E, Ignatova D et al.: Expression of CD164 on Malignant T cells in Sézary Syndrome. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(4): 464-467.
15. Benoit BM, Jariwala N, et al.: CD164 identifies CD4+ T cells highly expressing genes associated with malignancy in Sézary syndrome: the Sézary signature genes, FCRL3, Tox, and miR-214. *Arch Dermatol Res* 2017; 309(1): 11-19.
16. Jawed SI, Myskowski PL, et al.: Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2): 223.e1-17.
17. Scarisbrick JJ, Kim YH, et al.: Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *Br J Dermatol* 2014; 170(6): 1226-1236.

18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al.: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110(6): 1713-1722.
19. Dippel E, Assaf C, Becker J, Bergwelt M, Beyer M: S2k - Kurzleitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Update 2016. JDDG 2017; [in Vorbereitung].
20. Trautinger F, Eder J, et al.: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer 2017; 77: 57-74.
21. DeSimone JA, Sodha P, Ignatova D, et al.: Recent advances in primary cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opin Oncol 2015; 27(2): 128-133.
22. Izykowska K, Przybylski GK, et al.: Genetic rearrangements result in altered gene expression and novel fusion transcripts in Sézary syndrome. Oncotarget 2017; 8(24): 39627-39639.
23. Guenova E, Watanabe R et al.: TH2 cytokines from malignant cells suppress TH1 responses and enforce a global TH2 bias in leukemic cutaneous T-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2013; 19(14): 3755-3763.
24. Campbell JJ, Clark RA, et al.: Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. Blood 2010; 116(5): 767-771.

DERMATOLOGIE PRAXIS 2017; 27(5): 21-26

Dr. med. univ. Hanna Kresbach
PD Dr. med. Emmanuella Guenova, PhD

Copyright (PDF):

Der Download des PDFs und dessen Nutzung unterliegt den AGBs der PRIME PUBLIC MEDIA AG. Bei Bereitstellung des PDFs in digitaler Form für Dritte (z.B. Download auf Ihrer Website etc.) bitten wir Sie höflich, uns dies unaufgefordert und schriftlich mit Link an info@primemedic.ch anzugeben.